Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin. Dirig. Arzt Geheimrat Prof. Dr. W. Zinn.

Beitrag zur Agranulocytose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Anni Frank

26.5.33

1933

392

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. *Gocht*
Referent: Geheimrat Prof. Dr. *Zinn*
Korreferent: Prof. Dr. *v. Bergmann*

1933

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck: Paß & Garleb A.-G., Berlin W 57.

Die Agranulocytose gehört zu denjenigen Krankheiten, über die seit ihrer Entdeckung noch heute keine einheitliche Meinung besteht. Wenn auch das Zustandsbild der voll ausgeprägten Krankheit durchaus charakteristisch ist, so gehen doch die Auffassungen bezüglich der Ursache und Entwicklung der Agranulocytose weit auseinander. In der Literatur ist eine Reihe von Fällen unter dem Namen Agranulocytose veröffentlicht worden, die nicht zu dem Typus *Schultz* gehört. Aus diesem Gesichtspunkt heraus haben einzelne Autoren, u. a. *Schultz*, *Friedemann*, *Naegeli*, *Aubertin et Lévy*, *Leuchtenberger*, *A. Hartwich*, eine Einteilung der Erkrankung vorgenommen in:

I. Reine Agranulocytose: sogenannter Typus *Schultz*.

II. Symptomatische Agranulocytose, die bei den allerverschiedensten Krankheitsvorgängen zur Beobachtung kommt und z. B. durch chemische Gifte wie Salvarsan, Wismut u. a. hervorgerufen werden kann.

III. spricht *Hartwich* noch von einer Form, die mit hämorrhagischer Diathese, Blutplättchenverminderung und Anämie einhergeht. Zu dieser dritten Form rechnet er die sog. „Hämorrhagische Aleukie", „Panmyelophthise" *(Frank)*, „Amyelie" *(Klemperer)*, „Akute aplastische Anämie" *(Ehrlich)*.

Die folgenden Beobachtungen stammen aus den Jahren 1928—1932:

1. Am 28. Mai 1931 wurde die 66jährige Elisabeth W. in benommenem Zustande eingeliefert.

Anamnese: O. B. Seit einem Jahr angeblich Bronchitis. Mittelkräftige Patientin in mäßigem E.- u. K.-Z. Leicht zyanotisch. Zunge trocken, borkig belegt, Rhagaden, dunkelrote, glasig aussehende Mundschleimhaut mit blutig gefärbten Schleimfäden bedeckt. Rechts supraklavikulär kleine Drüsen. Cor: O. B. Bronchopneumonie. Leichte Spannung und Schmerzhaftigkeit des Leibes links oben. Milz und Leber nicht vergrößert.

Blutstatus (29. Mai): Leukocyten: 1200, Erythrocyten: 5,7 Millionen. Hb.: 105% *(Sahli)*, F.-J.: 0,9%, Basophile: 2%, Myelocyten:

1%, Jugendliche: 9%, Stabkernige: 10%, Segmentkernige: 8%, Lymphocyten: 70%. Diagnose: Agranulocytose.

Sofortige Röntgenbestrahlung (5% H.E.D.).

Die Leukocyten sind nach vier Tagen schon auf 4600 angestiegen, nach weiteren fünf Tagen auf 5400. Lymphocyten und Segmentkernige in normalen Werten; nur noch 5% Myelocyten, 3% Jugendliche und 10% Stabkernige. Rotes Blutbild stets unverändert. Günstige Wendung im Allgemeinbefinden. Entlassung nach vier Wochen als geheilt.

Echte Agranulocytose im Sinne von *Schultz*.

2. Patient war selbst niemals krank. (Potator.) Am 7. Januar 1928 zum erstenmal Kopf- und Kreuzschmerzen („Hexenschuß"). Ende Februar, also etwa 7 Wochen später, angeblich Venenentzündung. Am 29. Februar 1928 Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Fieber von 39,7 Grad. Bald darauf auch Halsschmerzen und ein Wundgefühl im Gaumen und auf der Zunge. Am 14. März 1928, also 14 Tage später, fühlte sich Patient vollkommen wohl, so daß er aufstand. Am 15. März (einen Tag darauf) von neuem Kopfschmerzen und Fieber, keine Halsschmerzen.

35jähriger, großer, kräftig entwickelter Mann, herabgesetzter Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Zunge gerötet, Tonsillen stark belegt. Beiderseits mäßige Anschwellung der Halsdrüsen. Lungen: Mittel- und Oberlappen-Dämpfung mit bronchitischen Geräuschen. Herz: O. B. Milz zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu fühlen, weich. Z.N.S.: O. B. Temperatur: 39,5 Grad, andauernd hoch; nach zwei Tagen erhebliche Schluckbeschwerden und Atemnot, Subikterus. Bakteriologisch: Keine Di, keine Plaut-Vincent.

Nach zwei weiteren Tagen: Leukocyten 2700, keine Granulocyten, nur vereinzelte Lymphocyten. Blutaussaat: Staphylococcus albus.

Sofortige Röntgenbestrahlung, absolute Vermehrung der Lymphocyten ohne Zunahme der Granulocyten. Exitus am Tage darauf.

Sektion: An der Zungenspitze: ein etwa einmarkstückgroßer dunkelgrüner Fleck mit blauschwarzem Rand, der die Oberfläche nicht überragt. An Stellen der Tonsillen geschwürige Zerfallsherde von grauschwarzer Farbe, mit scharfem Rand und schmierig belegtem Grunde. Ähnlich kleinere Herde am Zungengrunde und im Ösophagus. Geschwüre verschiedener Größe im Dünn- und Dickdarm.

Echte Agranulocytose.

3. Am 7. Juli 1932 wurde die 23jährige Käte R. mit ungeklärter Diagnose von der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses zu uns verlegt. Vor 14 Tagen Schüttelfrost, hohes Fieber (39 Grad) und Schmerzen im Oberbauch. Gallenblasenentzündung? — Starke Cyanose. Zunge schmierig bräunlich belegt, trocken. Herz und Lungen: O. B. Leib etwas gespannt, aber gut eindrückbar. Im rechten Unterbauch rechts vom Nabel Druckschmerz und geringe Abwehrspannung. Milz und Leber nicht vergrößert. Blutaussaat: Staphylococcus aureus haem. — 8. Juli: Starke Dyspnoe, septische Temperaturen über 41 Grad; apathisch. Zunge trocken, gelbbrauner Belag; Rachen gerötet. Auf den Lippen eingetrockneter Herpes. Lungen: diffuse Bronchitis, über der Hilusgegend vesico-bronchiales Atmen. Herz: sehr beschleunigt. Leib: gespannt, Druckempfindlichkeit beider Adnexgegenden. Urin: Albumen positiv, kein Zucker; einige Leukocyten, massenhaft Bakterien.

Blut: Leukocyten 300, im Ausstrich nur ein Lymphocyt zu finden. Trotz Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen sind im

Blutausstrich wiederum nur einige Lymphocyten zu finden. Unter zunehmendem Kräfteverfall tritt der Tod ein.

Sektion: Gaumenmandeln zerklüftet. Kleine Pleuraexsudate. Leber: vergrößert, mehrere kleine Nekrosen, kleintropfige periphere Rundzelleninfiltrate. Auf der Schleimhaut des Nierenbeckens kleine punktförmige Blutungen.

Echte Agranulocytose.

4. Am 25. Dezember 1930 wurde die 53jährige Ehefrau Viktoria B. eingeliefert. Anfang März 1930 plötzlich Schüttelfrost, Kopf- und Rückenschmerzen, Temperatur 39 Grad, dauernd erhöht. Menarche: O. B. 3 Spontan- und 7 Fehlgeburten. Befund vom 7. März 1930: Mittelgroß, mäßiger E.- u. K.-Z. Blasse Haut und Schleimhäute. Zunge feucht glatt, rötlich. Lungen: Schallverkürzung über beiden Spitzen bis zum 2. B.W.D. mit verschärftem Atmen. Leib aufgetrieben, Leber und Milz nicht palpabel. Bis zum 17. März (an diesem Tage bekam Patientin eine Angina follicularis) normale Temperatur. Wa.-R. negativ. Senkungsreaktion 14 mm nach 1,34 mm nach 2 Stunden.

Blutbild: Erythrocyten: 4,2 Millionen, Hämoglobin: 72% *(Sahli)*, Färbeindex: 0,8; Leukocyten: 4300, Eosinophile: 1%, Stabkernige: 25%, Segmentkernige: 30%, Lymphocyten: 43%, Monocyten: 1%. Gallenblase röntgenologisch: O. B. Schmerzhaftes Infiltrat im linken Parametrium. Da die Angina nach 6 Tagen vollständig abklang und die Patientin keinerlei Beschwerden mehr hatte, wurde sie am 3. April 1930 mit der Diagnose Cholecystitis? Lues latens? entlassen.

Am 29. Juni 1930 (also etwa 10 Wochen später) Wiederaufnahme; seit einer Woche Halsschmerzen, starke Schluckbeschwerden und Fieber. Schwerkrank, apathisch, ist völlig orientiert. Haut und Schleimhäute sehr blaß. Submaxillar- und Cervicaldrüsen beiderseits hart und geschwollen; Kieferklemme. Tonsillen stark gerötet und geschwollen; Mundboden sehr schmerzhaft. Zunge trocken und belegt. Herz, Lungen, Abdomen: O. B. Urin: Massenhaft granulierte Zylinder, mäßige Leukocyten, keine Erythrocyten, Alb. positiv, Urobilin positiv. Diagnose: Angina follicularis. 30. Juli: Wa.-R. negativ. Senkungsreaktion 95/117. Blutaussaat: Staphylococcus albus.

1. Juli: Agranulocytotisches Blutbild; Erythrocyten 4,1 Millionen, Hb.= 50%. F.-I. = 0,7. Nach zwei aufeinander folgenden Röntgenbestrahlungen zeigte das Blutbild: Leukocyten: 1600. Basophile: 3%, Stabkernige: 20%, Segmentkernige: 14%, Lymphocyten: 58%. Nach 5 Tagen wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes. Über dem linken Kieferwinkel hat sich eine etwa fünfmarkstückgroße Rötung und fluktuierende Schwellung entwickelt. (Leukocyten auf 5000 angestiegen.) Inzision und Tamponade. Albumen negativ, Urobilinogen positiv, zahlreiche Leukocyten, Epithelien und Bakterien. 11. Juli: Leukocyten 4300; Jugendliche: 1%, Stabkernige: 16%, Segmentkernige: 51%, Lymphocyten: 27%, Monocyten: 5%. Angina fast völlig abgeklungen. Die Schwellung an der linken Halsseite geht zurück. Inzisionsstelle heilt ab. Temperatur dauernd normal. Nach 10 Tagen wird Pat. in sehr gutem Allgemeinzustande entlassen. Am 25. Dezember 1930 (also 6 Monate nach der zweiten Krankenhausaufnahme) dritte Aufnahme: Husten, Fieber, Stiche beim Atmen und Schmerzen in allen Gliedern. Schwäche. — 25. Dezember 1930: Lungenbefund: Rechts oben Schallverkürzung mit bronchialem Atmen, über beiden Lungen lautes Giemen. Alb. positiv. Leukocyten: 1300, Lymphocyten: 96%, Stabkernige: 2%, Segmentkernige: 2%. — Sofortige Röntgenreiz-

bestrahlung des Unterschenkels. Am 29. Dezember trotzdem Verschlechterung. Bronchopneumonie. Ikterus. Zunge sehr trocken, starke Atemnot. Alb. positiv, Gallenfarbstoffe positiv. Blutaussaat: Massenhaft Pneumokokken. Am nächsten Tage unter zunehmender Schwäche Exitus. Sektion: Knochenmark: glasig, rötlich, teils auch gelblich. Gaumentonsillen: ziemlich zerklüftet, zeigen eine unregelmäßig graurote Schnittfläche. Pharynx und Ösophagus: im oberen Drittel gelbliche, ziemlich leicht abstreifbare Beläge auf der Schleimhaut (Soorpilze). Ausgedehnte Pneumonie im rechten Unterlappen; bronchopneumonische Herde im linken Unterlappen. Pleuritis fibrinosa rechts. Leber: Multiple, hauptsächlich peripher gelegene Rundzelleninfiltrate. Milz: vergrößert, weich, ziemlich große, zellreiche, unscharf begrenzte Follikel; Pulpa zellarm und blutreich. Pneumonie.

Rezidivierende reine Agranulocytose.

5. Am 4. März 1931 wurde die 34jährige Frau Anna H. eingeliefert. Am 2. Januar 1931 Schluckbeschwerden und Schmerzen an der linken Halsseite, an der sich nach einiger Zeit eine Schwellung und Rötung zeigte. Anfang Februar zog sich an dieser Stelle ein Abszeß zusammen, der inzidiert wurde. Arbeitsfähig. 1. März 1931: Aufnahme wegen Verschlimmerung: Schluckbeschwerden, Schüttelfrost, Fieber. Schlechter K.-Z. Haut und Schleimhäute blaß; Skleren leicht ikterisch. Am rechten Kieferwinkel etwa pflaumengroße indolente, gegen die Umgebung verschiebliche Drüse. Auf dem linken Sternocleidomastoideus etwa 3 cm lange Inzisionsnarbe. (Drüsenoperation.) Hinter beiden Sternocleidomastoidei ebenfalls vergrößerte Drüsen. Herz, Lungen, Abdomen: O. B. Extremitäten: Auf dem rechten dritten Grundphalanxgelenk etwa einmarkstückgroßer, über das übrige Niveau erhabener, in der Umgebung geröteter Herd, in dessen Mitte sich ein etwa linsengroßer, gelb belegter, trockener Pfropf befindet. Temperatur 40 Grad.

5. März: Leukocyten: 1700, Erythrocyten: 3,5 Millionen, Hämoglobin: 64%, F.-J. = 0,9, Jugendliche: 2%, Stabkernige: 2%, Segmentkernige: 2%, Lymphocyten: 92%, Monocyten: 2%. — Blutaussaat steril. Wa.-R. negativ. Senkungsreaktion: 97/106.

Sofortige Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen. — 6. März: Zweite Röntgenbestrahlung: Leukocyten: 1400, Segmentkernige: 2%, Lymphocyten: 60%, Monocyten: 18%. Zuerst Gallenfarbstoffe, wenig Leukocyten, Erythrocyten und Epithelien, einzelne hyaline Zylinder. Im Verlauf der Erkrankung nehmen die Gallenfarbstoffe ab; hyaline, massenhaft granulierte und Wachszylinder. Eine Woche nach der Röntgenbestrahlung Zustand wesentlich gebessert. Leukocyten: 6200, Myelocyten: 6%, Jugendliche: 19%, Stabkernige: 25%, Segmentkernige: 31%, Lymphocyten: 17%, Monocyten: 2%. Tonsillen nahezu unverändert. Links nekrotischer Herd. In der ganzen Mundhöhle Soorbeläge. Abermalige Blutaussaat steril. Am rechten Ober- und Unterarm und an der Achillessehne handtellergroßes Infiltrat, unter Kataplasmabehandlung zurückgegangen. Allgemeinzustand der Patientin nach weiteren 4 Tagen wesentlich verändert. Leukocyten: 19 200, Jugendliche: 1%, Stabkernige: 9%, Segmentkernige: 76%, Lymphocyten: 12%, Monocyten: 2%. Starke Blässe der Haut. Gynäkologisch: rechts hühnereigroßer, sehr empfindlicher Adnextumor. Am nächsten Tag Exitus. — Sektion: Hals: In der oberflächlichen und tiefen Muskulatur der rechten Halsseite längliche etwa 5 cm lange und 2—3 cm breite gleich tiefe Höhle, aus der sich beim Einschneiden reichlich hellgelber Eiter entleert. Im Magen und Dickdarm einzelne kleine rot imbibierte Stellen. Darm: Appendix im proximalen Teil

in eine Abszeßhöhle aufgegangen, die durch Ileum, Cöcum und Peritoneum abgekapselt wird. In der Bauchhöhle wenig blutiges Exsudat. In der Gegend der Appendix findet sich ein Verwachsungskomplex von Cöcum, Appendix, Ileum und ein Ovarialcystom, aus dem sich eine kleine Menge roten Breies entleert. Milz: klein, dunkel, weich. Nieren: gleich groß, weich, blaß. Leber: braun, weicher als normal. Genitalien: Mannsfaustgroße Cyste hinter der Symphyse.

Übergangsform der Agranulocytose.

6. Minna P., 49 Jahre, aufgenommen am 26. September 1931. 1929 Chronische Polyarthritis. Ausreichender E.- u. K.-Z. Chronische Polyarthritis der Arme und Beine. Salizyl- und Pyramidonbehandlung. Am 7. Krankheitstag plötzlicher Temperaturanstieg auf 39,1 Grad. Im Laufe von drei weiteren Tagen entwickeln sich eine schwere follikuläre Angina und eine Bronchopneumonie im linken Oberlappen.

Leukocyten: 1100, Lymphocyten: 97%, Monocyten: 3%.

Sofortige Röntgenbestrahlung. Aber obwohl die Leukocyten auf 2600 anstiegen, tritt in der Nacht der Exitus ein.

Sektion: Tonsillen: stark vergrößert, auf ihnen und der Umgebung bis zum Kehlkopf herab schwarz-grüne Beläge und Rötung der Schleimhäute. Lunge: hochgradiges Ödem und konfluierende Bronchopneumonie links, besonders oben. Herz: Geringgradige Endocarditis der Mitralis. Milz: Groß, weich. Auf dem Schnitt schwarz-graue Fleckung. Knochenmark: Nur kleine Zellmarkinseln aus verschieden großen Zellen, mit meist chromatinreichem, rundem Kern, z. T. recht große Zellen, teilweise mit zwei Kernen. Gelapptkernige Zellen äußerst spärlich. Milz: die gleichen Zellformen. Leber: Kleine periphere Infiltrate aus Rundzellen und vereinzelte Leukocyten.

Symptomatische Agranulocytose.

7. 37jährige Frau M. W. 1921 luische Infektion im Alter von 27 Jahren. Deshalb Einlieferung. Guter E.-Z. Leicht ikterisch. Zunge feucht. Rachen gerötet, auf der linken Tonsille stecknadelkopfgroße, nekrotische Stelle. Innere Organe: O. B. Rechts vom Anus erbsengroße Öffnung einer inkompletten Analfistel. Umgebung der Fistel induriert, druckempfindlich. Auf Druck quillt aus der Fistel Eiter. Albumen positiv. 38,4 Grad. Im Laufe von einer Woche hat trotz Pinselung mit Salvarsan und intravenöser Neosalvarsanmedikation der nekrotische Herd von der linken Tonsille auf den weichen Gaumen übergegriffen.

Blutstatus: 1 Million Erythrocyten, Hämoglobin 30%, Färbeindex: 1,5, Leukocyten: 100. Im Ausstrich sind Leukocyten kaum zu finden. Agranulocytose. Verlegung zur Röntgenbestrahlung nach Moabit. Patientin wird komatös eingeliefert, Temperatur 40,5 Grad. Sofortige Röntgenbestrahlung des Knochenmarks. Ein Tag später Exitus.

Sektion: Am Hals und rechten Oberschenkel einige hirsekorngroße subkutane blaurötliche Flecke. Herz: auffallend klein, unregelmäßige, subepikardiale, rotbläuliche Flecke, von der Größe eines Stecknadelkopfes. Tonsillen: beiderseits auffallend groß. Zahlreiche tiefe Eingrabungen mit jauchigem Inhalt, im ganzen hochgradig nekrotisch, schwarzrötlich, mit gelblichen Streifen. Im Ösophagus 3 cm oberhalb der Cardia unter der Mucosa ein schwarzrötlicher, unregelmäßig erhabener, einmarkstückgroßer Fleck. Die ganze Mucosa in Magen und Darm ist dicht mit kleinen rötlichen Flecken bedeckt. Milz: klein, derb. Uterus: nicht vergrößert, enthält aber große Menge geronnenen Blutes.

Aplastische Anämie.

8. Am 4. August 1931 wurde die 41jährige Frau Margarete H. eingeliefert. Zwei Geburten und eine Fehlgeburt. Von einer Inf. vener. weiß Patientin nichts. Vor einem Jahr nach einer Blutuntersuchung Salvarsankur. Bericht des Arztes vom 26. April 1930: Hautsyphilide, Wa.-R. positiv. Die daraufhin vorgenommene Salvarsankur mußte nach drei Injektionen unterbrochen werden, da hohes Fieber auftrat. Nach einiger Zeit wieder Aufnahme der Injektionen, insgesamt 10. Eine während dieser Zeit auftretende Dermatitis wurde nur lokal behandelt. Beginn einer zweiten Salvarsankur am 6. Juli 1931. Im ganzen 11 Injektionen, steigend von 0,3 auf 0,45 (5×0,3 und 6×0,45). Die Injektionen vertrug Patientin ohne Störungen, die bestehenden Genitalaffektionen hielt der behandelnde Arzt für Papeln. Am 3. August (am Tag der letzten Injektion) erkrankte Pat. mit hohem Fieber und heftigen Schluckschmerzen und wurde deshalb dem Krankenhaus überwiesen. — Guter E.- u. K.-Z. Hautblutungen, apathisch. Hintere Rachenwand leicht gerötet. Zunge feucht, etwas belegt. Gebiß defekt. Zahnfleisch geschwollen, besonders an den mittleren unteren Schneidezähnen, ist vom Zahnhals abgehoben und blutet etwas. Lungen: O. B. Herz: systolisches Geräusch an der Spitze. Abdomen aufgetrieben, weich. Milz und Leber nicht vergrößert. Z.N.S.: O. B. Genital- und Analregion: Tiefgehendes, schmieriges etwa kleinfingernagelgroßes Ulcus am linken Labium majus; flache linsengroße Ulcera auf der Schleimhaut des rechten Labium minus; etwas tieferes pfenniggroßes Ulcus in der Rima ani. Alb. (+). Kein Zucker. Bilirubin negativ, Urobilin positiv, Urobilinogen vermehrt, einzelne Epithelien; Diazo negativ.

5. August: Leukocyten: 2000, Segmentkernige: 14%, Lymphocyten: 86%.

Sofortige Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen. Am darauffolgenden Tage auf der rechten Tonsille ein flaches, schmierig belegtes Ulcus. Die Ulcera am Genitale haben sich vergrößert. Im Abstrich keine Spirochäten. Leukocyten: 1300, Segmentkernige: 8%, Lymphocyten: 92%, Erythrocyten: 3,2 Millionen, Hb. (Sahli): 25%, F. J.: 0,38%. Zweite Röntgenbestrahlung. — Nach zwei Tagen haben sich die Ulcera am Labium minus dextrum vergrößert. Aus dem flachen Geschwür der rechten Tonsille blutet es. Blutbild unverändert. 9. August: Wegen erneuten Absinkens der Erythrocyten einen Tag später Bluttransfusion (780 ccm). Keine Besserung im Allgemeinbefinden; Ulcera sind in ausgedehnte Gangrän übergegangen. Am übernächsten Tag Exitus.

Sektion: 100 ccm Eiter im Bauch. Darmschlingen miteinander verklebt. Rechts Adnexe verdickt und gerötet, links o. B. Schleimhautblutungen im Magen. Gallenblase: vergrößert, birnengroßer, 150 g schwerer Stein. Leber: O. B. Milz: Kaum vergrößert, von mittlerer Konsistenz. Auch hier fällt die eigenartige schwarzgraue Farbe auf. Uterus: Mehrere Myomknoten. In der Vagina mehrere, etwa fingernagelgroße, oberflächliche, mit gangränösen Massen belegte Ulcera. Cavum uteri vollkommen verzogen und abgeknickt, ziemlich weit. Schleimhaut bis am Muttermund in dicke schwarze Massen verwandelt. Rechts: in der Tube, deren Wand geschwollen und gerötet ist, etwas Eiter. Drüsen im kleinen Becken vergrößert, dunkelrot. Herz und Lungen: O. B. Tonsillen: vergrößert, ulceriert und mit dichten gelbgrünlichen Massen bedeckt, Halslymphdrüsen geschwollen und stark gerötet. Knochenmark: In der Wirbelsäule ausgesprochen grau gefärbt. Im rechten Oberschenkel Fettmark mit multiplen, besonders in der distalen Hälfte angeordneten, bis sperlingseigroßen roten Herden. Mikroskopisch: Tonsillen: Keimzentren spärlich und klein.

Gewebe zellreich mit den verschiedensten Formen unreifer Blutkörperchen, meist einkernig mit einzelnen Plasmazellen. Lymphdrüsen: ausgedehnte Blutungen, Hyperämie. Leber: Rundzelleninfiltrate. Verstreute Nekrosen. Kapilläre Kokkenherde. Unter den Infiltratzellen unreife Formen mit runden Kernen. Milz: blutreich, zellarm. An zahlreichen Stellen unreife weiße Zellen mit rundem Kern und Plasmazellen. Niere: Multiple Kokkenembolien in den Kapillaren und in den Schlingen der Glomeruli. Knochenmark: Fettmark; nur kleine Zellmarkinseln. Auch hier unreife Formen, meist einkernig und einzelne Plasmazellen.

Aplastische Anämie.

Im vorliegenden sind 8 Beobachtungen beschrieben worden, die zu der Reihe der agranulocytären Erkrankungen zu rechnen sind. Beobachtung 1, 2 und 3 zählen wir zur sogenannten echten Agranulocytose. Es sind Patienten, die irgendwelche besondere Krankheiten nicht durchgemacht haben. Zwei Patienten erkrankten akut mit ernsten Erscheinungen an Hals und Rachen bzw. Tonsillen; bei der dritten setzte das Bild mit schweren Allgemeinsymptomen von septischem Charakter ein. Die Diagnose ergab sich jeweils aus dem Blutbild, dessen Bedeutung wiederholt zu betonen ist.

Die symptomatische Agranulocytose ist außerordentlich reich an Krankheitszeichen und in ihrem Verlauf sehr variabel.

Im Krankheitsfall 6 handelt es sich um eine symptomatische Agranulocytose, die im Verlauf einer chronischen Polyarthritis auftrat. Es sind in der Literatur des öfteren Beobachtungen beschrieben worden, in denen sich ein agranulocytärer Symptomenkomplex im Verlauf einer anderen Krankheit entwickelte. Solche Erkrankungen können sein: Erysipel, Zahnerkrankungen, Gallenkolik, Ikterus, Polyarthritis rheumatica u. a. *Hartwich* meint sogar, daß der chronische Verlauf häufiger sei als der akute. Dieser Beobachtung müssen auch wir beistimmen. Nach *Hallermann*, der einen Fall von Agranulocytose bei einer 54jährigen Frau mitteilt, die seit einem Jahr an Rheumatismus litt, kann die rheumatische Infektion eine dauernde Reizquelle für den Organismus und insbesondere für das Knochenmark darstellen. Er hält es sogar für möglich, auf diese chronischen Reize die starke Überhandnahme der lymphatischen Elemente im Knochenmark und die dadurch bedingte Schädigung der Leukocyten zurückzuführen.

Wir möchten demnach mit *Schultz*, *Hartwich* u. a. für eine strenge Abtrennung der einzelnen Formen voneinander eintreten.

Differentialdiagnostisch ist die Agranulocytose abzugrenzen gegen aplastische Anämie (Aleukie), akute aleukocythämische Leukämie, Lymphocytenangina, septische Erkrankungen, Intoxikationen und schließlich gegen Grippe, für die niedrige Leukocytenzahlen charakteristisch sind.

Von der aplastischen Anämie wird sie sich meist leicht unterscheiden lassen durch das Fehlen der hämorrhagischen Diathese und Thrombopenie und durch das Intaktsein des roten Blutapparates.

Gegen die akute aleukocythämische Leukämie ist sie abzugrenzen durch das Blutbild, besonders durch das Fehlen von atypischen unreifen Zellformen.

Die Lymphocytenangina, die wir gerade in der letzten Zeit öfter zu beobachten Gelegenheit hatten, ist eine meist nur wenige Tage dauernde Erkrankung mit diphtherieähnlichen Belägen der Tonsillen, ohne allgemeine Drüsen-, Leber- und Milzschwellung. Der Krankheitsverlauf ist wie bei der Monocytenangina meist gutartig.

Septische Erkrankungen gehen immer mit einem Milztumor einher, der bei der Agranulocytose oft fehlt.

Intoxikationen mit agranulocytotischem Blutbild, wie sie durch Benzol, Thorium- und Röntgenstrahlen hervorgerufen werden, zeigen stets hämorrhagische Diathese, hochgradige Anämie und Blutplättchenschwund. Außerdem ergibt eine sorgfältig erhobene Anamnese Hinweise in dieser Richtung.

Die meisten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten werden aus dem Wege zu räumen sein, wenn man überhaupt an eine Agranulocytose denkt und so früh wie möglich ein Blutbild anfertigt. Dann bleibt nur die Einordnung des betreffenden Krankheitsfalles als echte oder symptomatische Form der Agranulocytose übrig, was jedoch manchmal schwierig sein kann. Das illustriert unsere Beobachtung 8, eine aplastische Anämie, in deren Anamnese Lues eine Rolle spielte, die jedoch nicht sichergestellt war. Ferner mußte durch die bakteriologische Untersuchung ein Ulcus molle ausgeschlossen werden. Auch dann noch blieb zu bedenken, ob es sich bei den Veränderungen am Genitale um septische Geschwüre handeln konnte, die entstanden waren durch das Herabfließen von massenhaftem Sekret aus dem Uterus. Schließlich blieb eine Schädigung des myeloischen Systems durch die antiluische Behandlung zu erwägen.

Unsere Therapie richtete sich nach den Vorschriften von *Friedemann:* Röntgen-Tiefenbestrahlung der langen Röhrenknochen ($^1/_{20}$ H.E.D. bei 0,6 mm Kupferfilter). Schon wenige Stunden nach der Bestrahlung tritt eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens und eine charakteristische Veränderung des Blutbildes ein. Man nimmt an, daß es sich um einen direkten Einfluß der Röntgenbestrahlung auf das Knochenmark handelt, mit dem Resultat eines rasch einsetzenden Leukocytenanstiegs. Andere Autoren, u. a. *Hartwich*, hatten mit Bestrahlungen nicht den gewünschten Erfolg, bzw. erzielten nur vorübergehende Leukocytenanstiege und erreichten die gleichen Erfolge mit parenteraler Reiztherapie. Hingegen führte bei *Hartwichs* Beobachtungen eine Bluttransfusion jedesmal eine prompte Änderung im Krankheitsbild herbei. Aus der Annahme heraus, daß die agranulocytäre Erkrankung auf endokriner Basis beruhe, verwandte man auch Organpräparate, jedoch ohne großen Erfolg. In neuester Zeit wurden als Therapeutika noch salzsaures Guanin, schwefelsaures Adenin und Adrenalin versucht, die die Fähigkeit besitzen sollen, die darniederliegende Leukopoese günstig zu beeinflussen. Bei chronisch rezidivierenden Fällen (besonders im fieberfreien Stadium) schlägt *Schultz* Lebertherapie vor. Er sah außer einer Steigerung des erythropoetischen auch eine solche des granulocytotischen Apparates.

Gerade die Vielgestaltigkeit der Therapie läßt auf ihre Unzulänglichkeit schließen. Die angewendeten Maßnahmen stellen alle mehr oder weniger starke Reize des hämopoetischen Systems dar. Der Erfolg der Behandlung hängt natürlich in erster Linie von dem Allgemeinzustand des Organismus und von dem Stadium der Erkrankung ab. Hieraus erklären sich die verschiedenen Urteile und die zweifellos zu beobachtenden Spontanheilungen. Der Verlauf der von uns beobachteten Erkrankungen war meist schwer. Aus diesem Grunde wollen wir trotz der Mißerfolge nicht gegen die Röntgen-Reiztherapie Stellung nehmen. Wir können ihr aber auch keinen besonderen Platz in der Behandlung der Agranulocytose zuweisen.

Literatur

Aubertin et *Lévy*, Arch. d. Maladies du Coeur 1928, Jg. 21, 6; Ann. Medic. 1930, Nr. 2. — *Aubertin*, *Blankstein* et *Lehmann*, Arch. d. Maladies du Coeur 1931, Nr. 7. — *Elkeles*, *A.*, Med. Klin. 1924, Nr. 46. — *Friedemann*, *U.*, und *Elkeles*, *A.*, D. m. W. 1930, Nr. 23. — *Friedemann*, *U.*, D. m. W. 1927, Nr. 52; Z. klin. Med. 1928, S. 54; Klin. Wschr. 1927, Nr. 28; Fortsch. Ther. 1931, Heft 7; Med. Klin. 1923, Nr. 41. — *Hartwich*, *A.*, Klin. Wschr. 1932, Nr. 3; Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. 1931. — *Hallermann*, *W.*, Fol. haemat. 42. Arch. 1930. — *Leuchtenberger*, *R.*, Ther. Gegenw. April 1930. — *Naegeli*, *O.*, Blutkrankh. u. Blutdiagn. 5. Aufl. 1931. Jul. Springer. — *Schultz*, *W.*, D. m. W. 1922, Nr. 44. — *Ders.* und *Jacobowitz*, *L.*, Med. Klin. 1925, Nr. 44. — *Ders.*, Die akut. Erkrankgg. d. Gaumenmandeln. Berlin 1925. Jul. Springer; M. m. W. 1928, Nr. 39; Zahnärztl. Rundsch. 1928, Nr. 22; Klin. Wschr. 1929, Nr. 33; 1930, Nr. 14; Fortschr. d. Ther. 1931, H. 12; Ther. Gegenw. November 1931; Radiovortrag im Ärzterundfunk vom 4. September 1931. — *Steinert*, *E.*, Inaug.-Dissert. Berlin 1930.

Lebenslauf

Als jüngstes Kind der Eheleute Albert und Mathilde Frank geb. Egeler wurde ich am 28. Juni 1899 zu Werna b. Ellrich a. Harz geboren. Ich bin evangelischer Religion. Mit 6 Jahren erhielt ich Privatunterricht und mit 14 Jahren bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Oberrealschule in Nordhausen a. Harz. 1920 bestand ich an dieser Schule die Reifeprüfung, 1921 erhielt ich das Zeugnis der Lehrbefähigung für Lyzeen. 1924 begann ich das Medizinische Studium an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, an der ich während meines ganzen Studiums blieb. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 11. März 1927, die ärztliche Prüfung am 19. Dezember 1930. Die Verpflichtungen des praktischen Jahres erledigte ich an der Chirurgischen Universitäts-Poliklinik in der Ziegelstraße in Berlin, an der ich vom 1. Januar 1931 bis 31. März 1931 tätig war und am Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit, an dem ich die übrigen 9 Monate beschäftigt war. Meine Approbation als Arzt datiert vom 1. Januar 1932.